

51

Int. Cl. 2:

C 08 B 37/00

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 23 L 1/30

A 61 K 31/72

A 61 K 33/00

DEUTSCHES PATENTAMT



05

DE 27 59 032 A 1

11

Offenlegungsschrift 27 59 032

21

Aktenzeichen:

P 27 59 032.5

22

Anmeldetag:

30. 12. 77

43

Offenlegungstag:

12. 7. 79

30

Unionspriorität:

42

33

31

54

Bezeichnung:

Essentielle Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren, solche enthaltende Arzneimittel und Nahrungsmittel sowie Verfahren zur Herstellung derselben

71

Anmelder:

Egyt Gyogyszervegyeszet Gyar. Budapest

74

Vertreter:

Beszedes, S. G., Dipl.-Chem. Dr., Pat.-Anw., 8060 Dachau

72

Erfinder:

Lakatos, Bela, Dr.; Meisel geb. Agoston, Julia; Varju, Mihaly, Dr.; Budapest

DE 27 59 032 A 1

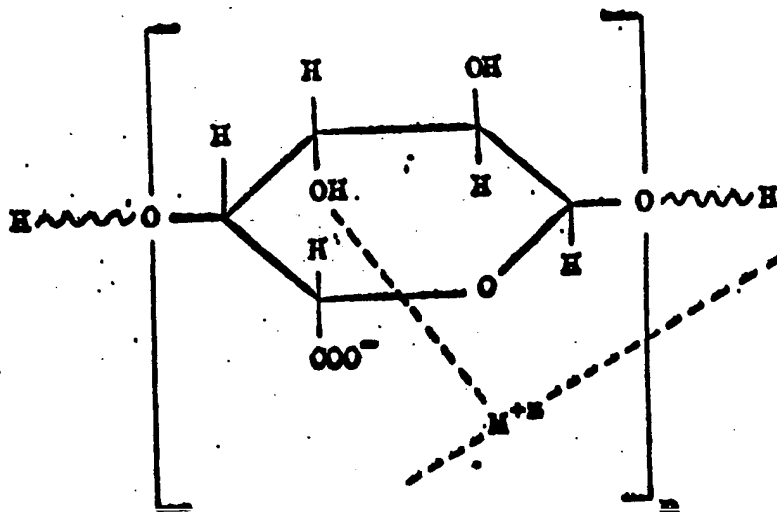
BEST AVAILABLE COPY

- 42 -

Patentansprüche

1.)

Essentielle Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren der allgemeinen Formel



worin

n eine ganze Zahl von 10 bis 145 ist und

M^{+2} für mindestens zwei der Metallkationen Eisen⁺², Kupfer⁺¹, Kupfer⁺²,

909828/0099

- 43 -

ORIGINAL INSPECTED

- 43 -
2

Magnesium⁺², Kalium⁺¹, Kobalt⁺²,
Mangan⁺², Zink⁺², Chrom⁺³, Molybdän⁺⁵,
Vanadium⁺⁴ und Nickel⁺² steht,

in welchem letzterem z eine das Mittel der ganzzahligen Ladungen beziehungsweise Wertigkeiten der betreffenden Metallatome ihren Anteilen gemäß angegebende Zahl ist.

- 2.) Metallionenkomplexe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß n eine ganze Zahl von 10 bis 20 ist.
- 3.) Metallionenkomplexe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß n eine ganze Zahl von 20 bis 145 ist.
- 4.) Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1 oder mehr Verbindungen nach Anspruch 1 bis 3 als Wirkstoff beziehungsweise Wirkstoffen und gegebenenfalls anderen biologisch wirksamen Verbindungen, zweckmäßigerweise zusammen mit üblichen pharmazeutischen Konfektionierungsmitteln.
- 5.) Nahrungsmittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1 oder mehr Verbindungen nach Anspruch 1 bis 3 als Zusatz beziehungsweise Zusätzen von essentiellen Elementen.
- 6.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäure

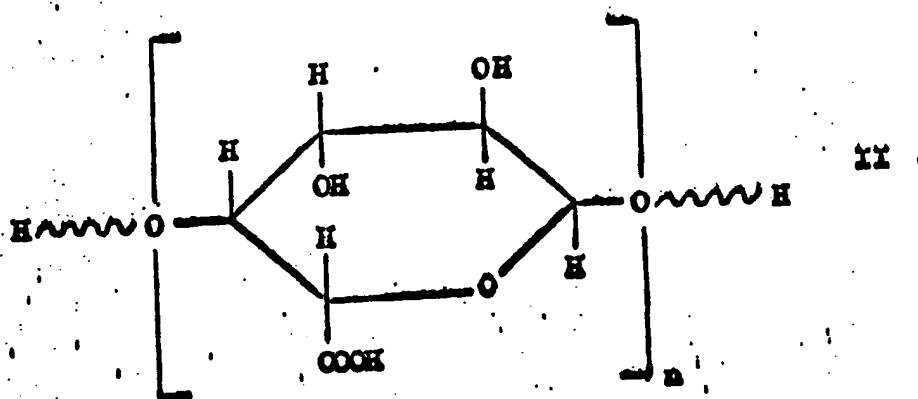
909828/0099

- 44 -

- 44 -

3

der allgemeinen Formel



worin n wie oben festgelegt ist, in der festen Phase oder in wäßriger und/oder polarer organischer Lösung mit Salzen mit einem Gehalt an M^{+Z} -Ionen und/oder mit Komplexen von M^{+Z} -Ionen mit einer niedrigeren Stabilitätskonstante als die des herzustellenden Metallionenkomplexes

- 45 -

909828/0099

ORIGINAL INSPECTED

von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren und, im Falle daß M^{+2} Kaliumionen enthält, wahlweise auch mit Kaliumhydroxyd, wobei M^{+2} wie im Anspruch 1 festgelegt ist, oder mit einer oxydierten Form dieser Reaktionsteilnehmer umgesetzt und im Falle der Einführung der Metallionen in einer höheren Oxydationsstufe als nach den Festlegungen von M^{+2} den erhaltenen Metallionenkomplex von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren reduziert.

909828/0099

2759032

DR. STEPHAN G. BESZÉDES
PATENTANWALT

-5-

8080 DACHAU BEI MÜNCHEN
POSTFACH 1188
AM HEIDEWEG 2

TELEPHON: DACHAU 4371
Postcheckkonto München (BLZ 700 100 00)
Konto-Nr. 1388 71
Bezahlkonto Nr. 808 370 bei der Kreis- und Stadt-
sparkasse Dachau-Innsbrunn (BLZ 700 818 00)
(VIA Bayerische Landesbank
Girozentrale, München)

P 1 077

B e s c h r e i b u n g

zur Patentanmeldung

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA KÖZPONTI
KÉMIAI KUTATÓ INTÉZETE

Budapest, Ungarn

betreffend

Essentielle Metallionenkomplexe von Oligo-
beziehungsweise Polygalakturonsäuren, sol-
che enthaltende Arzneimittel und Nahrungs-
mittel sowie Verfahren zur Herstellung
derselben

Die Erfindung betrifft neue essentielle Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren, solche enthaltende Arzneimittel, insbesondere solche mit einer Wirkung gegen

- 2 -

909828/0099

die Blutarmut beziehungsweise Anämie, gegen Diabetes, zur Vorbeugung gegen Herzinfarkt, Arteriosklerose und Nierensteinleiden beziehungsweise Nephrolithiasis, zur Förderung der Wundheilung und einer geriatrischen Wirkung, und Nahrungsmittel sowie ein Verfahren zur Herstellung derselben.

Bekanntlich sind die "essentiellen Elemente", das heißt Calcium, Magnesium und Kalium sowie ferner Zink, Mangan, Kupfer, Kobalt, Chrom, Eisen, Molybdän, Vanadium und Nickel, zur normalen Funktion von lebenden Organismen unerläßlich. Die essentiellen Elemente sind die Bestandteile beziehungsweise Aktivatoren von zahlreichen Enzymsystemen und stehen in enger Beziehung zum Spiegel von bestimmten Vitaminen im Organismus und zur Funktion des Hormonsystemes. Der Mangel an essentiellen Elementen hemmt beziehungsweise unterdrückt die Biosynthese von Proteinen, Enzymen, Hormonen und anderen biologisch aktiven Substanzen, welche zur Steuerung der normalen Funktionen des ganzen lebenden Organismus erforderlich sind, stark.

Es ist auch bekannt, daß der Gehalt von Nahrungsmitteln tierischen und pflanzlichen Ursprunges an essentiellen Elementen eine stetig abnehmende Tendenz zeigt. Dies ist hauptsächlich der Tatsache, daß auf Grund der zunehmend intensiveren Pflanzenzüchtung die Konzentration der von Pflanzen absorbierbaren Makro- und Mikroelemente des Bodens allmählich abnimmt und die gegenwärtig in der Landwirtschaft allgemein angewandten Stickstoff, Phosphor, Kalium und gegebenenfalls Calcium (als Gips oder Kalk) enthaltenden Düngemittel die vom Boden entfernten essentiellen Elemente (ausgenommen Kalium und Calcium) nicht zu ersetzen vermögen, zuzuschreiben. Die anschließende Verarbeitung, Reinigung und Raffination von Nahrungsmitteln kann die schon von vornherein geringe Menge der essentiellen Elemente weiter vermindern, und zwar häufig unter die Grenze der analytischen Nachweisbarkeit. Daher müssen die aus Nahrungsmitteln nicht verfügbaren essentiellen Elemente aus anderen

- 3 -

Quellen in den Organismus eingeführt werden.

Bisher wurden die essentiellen Elemente den lebenden Organismen im ionogenen Zustand (als anorganische Salze oder manchmal als einfache organische Salze) verabreicht. Diese Verbindungen wurden peroral, insbesondere durch Einarbeiten der Metallsalze in Nahrungsmittel (J. Am. Dietetic Assoc. 59 [1971], 27), verabreicht. Die Verwendung von einfachen Metallsalzen stellt jedoch keine gute Absorption und biologische Verwertung der essentiellen Elemente sicher, da die Metallsalze im lebenden Organismus durch Wechselwirkung mit dem Chymus, den einzelnen Nahrungsmittelbestandteilen beziehungsweise ihren Verdauungsprodukten, schwer lösliche Verbindungen (wie Oxyde, Hydroxyde, Sulfide beziehungsweise Phytate) bilden. Die Metalle werden vom Organismus in Form von schwer löslichen Verbindungen ohne nennenswerte biologische Verwertung entfernt. Ein weiterer Nachteil besteht im unangenehmen Geschmack von einfachen Metallsalzen, welcher die Metallmenge, die in Nahrungsmittel eingearbeitet werden kann, stark begrenzt. Überdies können die Metallsalze die Zersetzung von in den Nahrungsmitteln vorhandenen leicht oxydierbaren Vitaminen katalysieren.

Eine ein wenig bessere Verwertung kann durch Verabreichung der essentiellen Elemente an den lebenden Organismus in Form von organischen Chelaten (beispielsweise Komplexen mit Äthylendiamintetraessigsäure [EDTA], Asparaginsäure, Glutaminsäure beziehungsweise Citronensäure) sichergestellt werden. Die Verwendbarkeit dieser Verbindungen ist jedoch sehr beschränkt, da ihre große thermodynamische Stabilität die Wirksamkeit der Metallverwertung vermindert und sie sogar wichtige andere Spurenelemente aus dem Organismus entfernen können. So kann beispielsweise die Einführung von Citraten in größeren Mengen zu Blutarmut beziehungsweise Anämie führen oder eine bereits bestehende Blutarmut beziehungsweise Anämie ver-

- 4 -

909828/0099

- 8 -

schlimmern, da Citronensäure mit Eisen einen stabilen Komplex bildet, wodurch das letztere aus dem Organismus entfernt wird, und Citrate auch die Absorption von Kupfer, einem Element von entscheidender Bedeutung bei der Behandlung von Blutarmut beziehungsweise Anämie, hindern. Die Überdosierung von Citraten beziehungsweise Asparaginatn kann auch zum Auftreten von Nierensteinen führen.

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß die mit der Absorption und Verwertung von essentiellen Elementen verbundenen Probleme durch Einführen der Metalle in Form von geeigneten Biopolymer/Metallchelate-Komplexen in den lebenden Organismus beträchtlich vermindert werden können.

In der ungarischen Patentschrift 158 252 sind die Herstellung und biologischen Wirkungen von mit Huminsäure gebildeten Metallkomplexen beschrieben. Metallhumate werden vom lebenden Organismus leicht absorbiert, ihre Verwendung ist jedoch durch die Tatsache, daß Huminsäuren chemisch nicht definierte Substanzen von stark variierender Zusammensetzung und mit stark variierendem Metallbindungsvermögen sind und so aus Huminsäure Metallkomplexe von gleichmäßiger und reproduzierbarer Qualität nicht hergestellt werden können, sehr begrenzt. Folglich ergeben Metallhumate keine einheitlichen beziehungsweise gut definierten und vorauszusagenden biologischen Wirkungen und sie können auch unvorhergesehene und unerwünschte Nebenwirkungen im lebenden Organismus ausüben.

Von den speziell für die Verabreichung von Eisen geeigneten Biopolymer/Eisen-Systemen wurden im Schrifttum (veröffentlichte japanische Patentanmeldung 69 02 802, Yakugaku Zasshi 90 [1970], 120 bis 126 und 1 480 bis 1 487, japanische Patentschrift 13 090 [Chem. Abstr. 60, 5 287 f] und belgische Patentschriften 619 267 und 652 508) die Chondroitinsulfat/Eisen(II)/Eisen(III)-, Alginsäure/Eisen(II)/Eisen(III)-,

- 5 -

909828/0099

- 5 -

Pektin/Eisen(II)/Eisen(III)- und abgebauten Casein/Eisen(II)/Eisen(III)-Mischkomplexe beschrieben. Die Alginsäure/Eisen(II)/Eisen(III)-, Pektin/Eisen(II)/Eisen(III)- und abgebauten Casein/Eisen(II)/Eisen(III)-Mischkomplexe sind wie die Metallhumate von chemisch nicht gut definierten Zusammensetzung und stellen daher keine vorausszusagenden und reproduzierbaren biologischen Wirkungen sicher. Zwar ist der Chondroitinsulfat/Eisen(II)/Eisen(III)-Mischkomplex sowohl chemisch als auch biologisch gut definiert, er hat jedoch den Nachteil, daß die natürlichen Quellen des als Ausgangssubstanz benötigten Chondroitinsulfates sehr begrenzt sind und die Isolierung und Reinigung dieser Verbindung ein komplizierter und arbeitsaufwendiger Vorgang ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, chemisch und biologisch gut definierte Biopolymer/Metall-Komplexe, welche vorausszusagende und reproduzierbare biologische Wirkungen sicherstellen, bei ihrer Einführung in den lebenden Organismus das komplex gebundene essentielle Element rasch und quantitativ an die Oligo- und Polypeptide sowie Mucopolysaccharide des lebenden Organismus abgeben und durch einfache Verfahren aus leicht verfügbaren Ausgangssubstanzen hergestellt werden können, Arzneimittel und Nahrungsmittel mit einem Gehalt an ihnen sowie ein Verfahren zur Herstellung derselben zu schaffen.

Das Obige wurde erfindungsgemäß erreicht.

Es wurde nämlich überraschenderweise festgestellt, daß die im folgenden festgelegten Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren den obigen Anforderungen voll genügen.

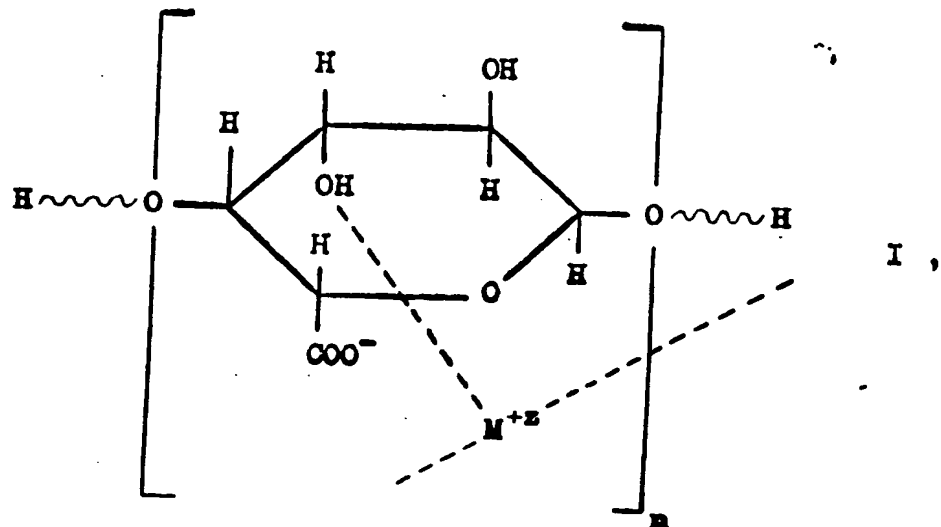
Gegenstand der Erfindung sind essentielle Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren

- 6 -

909828/0099

- 6 -
10

der allgemeinen Formel



worin

n eine ganze Zahl von 10 bis 145 ist und

M^{+z} für mindestens zwei der Metallkationen Eisen⁺², Kupfer⁺¹, Kupfer⁺², Magnesium⁺², Kalium⁺¹, Kobalt⁺², Mangan⁺², Zink⁺², Chrom⁺³, Molybdän⁺⁵, Vanadium⁺⁴ und Nickel⁺² steht,

in welchem letzterem z eine das Mittel der ganzzahligen Ladungen beziehungsweise Wertigkeiten der betreffenden Metallatome ihren Anteilen gemäß angegebende Zahl ist.

Die in diesem Text verwendete Bezeichnung "Metallion" umfaßt auch die aus Metall- und Sauerstoffatomen zusammengesetzten positiven Ionen, wie das $\text{Mo}(\text{O})_2^+$ -Ion.

Ferner sind erfindungsgemäß Arzneimittel, welche

- 7 -

909828/0099

- 7 -
11

1 oder mehr der erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoff beziehungsweise Wirkstoffe und gegebenenfalls andere biologisch wirksame Verbindungen, zweckmäßigerweise zusammen mit üblichen pharmazeutischen Konfektionierungsmitteln, enthalten, vorgesehen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben nämlich wie bereits erwähnt sehr gute pharmakologische Eigenschaften, insbesondere Wirkungen gegen die Blutarmut beziehungsweise Anämie, gegen Diabetes, zur Vorbeugung gegen Herzinfarkt, Arteriosklerose und Nierensteinleiden beziehungsweise Nephrolithiasis, zur Förderung der Wundheilung und als Geriatrica.

Die pharmakologischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden durch Versuche nachgewiesen, von denen einige im folgenden wiedergegeben seien.

Adsorptionsversuche an Ratten

Es wurden männliche Albinoratten der Stammzucht OETI mit Körpergewichten von 200 bis 300 g als Versuchstiere verwendet. Diese Versuche wurden an Gruppen von je 10 Tieren durchgeführt.

In dieser Versuchsreihe erhielten die Tiere einen erfindungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I mit M^{+2} = Eisen⁺², Kupfer⁺² und Kobalt⁺² (also M = Eisen, Kupfer und Kobalt und s = 2) und n = 20 bis 145 in einer einzigen peroralen Dosis entsprechend 0,5 mg Eisen/100 g Körpergewicht, 0,05 mg Kupfer/100 g Körpergewicht und 0,005 mg Kobalt/100 g Körpergewicht. Die Gruppe der Vergleichstiere erhielt dieselben

- 8 -

909828/0099

- 8 -
12

Dosen von Eisen, Kupfer und Kobalt in Form von Metallhumaten beziehungsweise einer anorganischen Sulfatmischung (Vergleichsmaterialien). Jeweils 2, 4 und 6 Stunden nach der Verabreichung der angegebenen Substanzen wurden den Tieren Blutproben entnommen und es wurde der Eisengehalt des Blutserums ermittelt. Die Ergebnisse sind in den beiliegenden Figuren 1 und 2 dargestellt. Figur 1 zeigt die bei mit einem Eisenmangel behafteten Ratten und Figur 2 die bei normalen Ratten erhaltenen Ergebnisse. Auf den Abszissen ist jeweils die Zeit in Stunden nach der Verabreichung und auf den Ordinaten jeweils der Blutserumeisengehalt in $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$ aufgetragen.

Wie es aus der Figur 1 hervorgeht, war bei den mit einem Eisenmangel behafteten Tieren der Eisengehalt des 4 Stunden nach der Verabreichung des als Metall/Biopolymer-Komplex verwendeten oben angegebenen erfindungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplexes einer Polygalakturonsäure der Formel I entnommenen Blutserums signifikant höher als der der mit Metallhumaten beziehungsweise anorganischen Metallsalzen (Vergleichsmaterialien) behandelten Tiere, zwischen welchletzteren im wesentlichen kein Unterschied im Eisengehalt des Blutserums besteht. Bei normalen Tieren wurden mit allen drei Mitteln im wesentlichen gleiche Blutserumeisengehalte erzielt.

Versuche die subakute Toxizität an Ratten betreffend

Es wurden männliche und weibliche Albinoratten der Stammzucht OETI mit Körpergewichten von 200 bis 300 g 3 Monate lang mit dem bei den vorherigen Absorptionsversuchen angegebenen erfindungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I und den

909828/0099

- 9 -

- 9 -
13

ebenfalls bei den vorherigen Adsorptionsversuchen angegebenen Vergleichsmaterialien (Metallhumate beziehungsweise anorganische Sulfatmischung) behandelt, der tägliche Eisen(II)-, Kupfer(II)- und Kobalt(II)-Verbrauch war jedoch etwa 5-mal so groß wie der bei den Absorptionsversuchen. Danach wurden die Tiere getötet und es wurde deren Milz entfernt und ihr Eisengehalt bestimmt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

909828/0099

Tabelle 1

Mittel	Ratten		Eisengehalt in µg/g Milz
	Zahl	Geschlecht	
Erfindungsgemäßer Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I mit M^{+2} = Eisen $^{+2}$, Kupfer $^{+2}$ und Kobalt $^{+2}$ und n = 20 bis 145	20	männlich	1 600 ± 200
	20	weiblich	2 000 ± 500
Anorganische Sulfatmischung	20	männlich	600 ± 100
	20	weiblich	750 ± 100
Metallhumate	20	männlich	1 400 ± 200
	20	weiblich	2 020 ± 500

909828/0099

- 14 -

2759032

- 11 -

- 14 -
15

Makroskopische histologische Untersuchungen zeigten keine Anzeichen von pathologischen Symptomen, wie Hämatosiderosis. Der Eisengehalt der Milz, welche bei Nagetieren nicht nur die Depotstelle, sondern auch das hauptsächlich Erythrozyten bildende Organ ist, war nach der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I bemerkenswert erhöht. Der Vergleich der Eisengehalte der Milz ergibt, daß diese nach der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I erheblich höher als nach der Behandlung mit den Mitteln nach dem Stand der Technik beziehungsweise in einem einzigen Falle, nämlich beim Vergleich des erfindungsgemäßen Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplexes einer Polygalakturonsäure der Formel I mit den Metallhumaten bei weiblichen Ratten etwa gleich hoch waren. Aber auch im letzteren Falle bringt der erfindungsgemäße Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer Polygalakturonsäure der Formel I gegenüber den Metallhumaten den großen Vorteil mit sich, daß der erstere chemisch besser definiert ist als die letzteren und so mit dem ersteren besser reproduzierbare Ergebnisse als mit den letzteren erzielt werden können

- 12 -

909828/0099

- 12 -

16

und der erstere bei akuten Krankheiten eine bessere Resorption zeigt als die letzteren (vergleiche auch Figur 1).

Klinische Versuche

A) Behandlung von Blutarmut beziehungsweise Anämie

Die Versuche wurden an an Blutarmut beziehungsweise Anämie leidenden weiblichen Freiwilligen durchgeführt. Es wurden den Patienten ein durch gemeinsame Fällung erhaltener erfindungsgemäßer Metallionenkomplex von Decagalakturonsäure der Formel I mit M^{+z} = Eisen⁺², Kupfer⁺², Kobalt⁺², Zink⁺², Mangan⁺², Chrom⁺³ und Molybdän⁺⁵ (also M = Eisen, Kupfer, Kobalt, Zink, Mangan, Chrom und Molybdän und z = 2,012 [nach der Mittelbildung gemäß der Formel $\frac{p \cdot 2 + q \cdot 3 + r \cdot 5}{p + q + r}$, worin p = Anteil der 2-wertigen Metallionen {40}, q = Anteil der 3-wertigen Metallionen {0,2} und r = Anteil der 5-wertigen Metallionen {0,1}, wobei die Mittelbildung in den weiter unten gebrachten anderen Fällen sinngemäß erfolgte] und n = 10 in einer 15 mg Eisen, 5 mg Kupfer, 1 mg Kobalt, 12 mg Zink, 7 mg Mangan, 0,2 mg Chrom und 0,1 mg Molybdän jeweils je 70 kg Körpergewicht entsprechenden Menge sowie 0,5 g Vitamin C und 15 mg Vitamin E jeweils je 70 kg Körpergewicht in 1-maligen täglichen Dosen nach der Hauptmahlzeit verabreicht. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt.

- 13 -

909828/0099

- 13 -

Tabelle 2

Name	Frau G. H.-F.		Frau E. B.		Frau I. K.		Frau G. K.	
	28. März 1974	6. Juni 1974	11. Februar 1969	17. Januar 1975	10. Mai 1974	2. März 1975	22. Mai 1974	9. September 1974
Datum der Untersuchung								
Erythrozytenzahl (in Millionen)	3,2	4,1	-	-	-	4,5	3,8	4,1
Hämoglobin (in g/100 cm ³)	9,2	11,8	8,0	12,5	7,8	13,4	10,2	12,1
Leukozytenzahl	5 000	4 600	6 800	4 800	-	5 800	-	5 800
Eisengehalt des Bluteserums (in µg/100 cm ³)	40	120	64	110	79	238	52	96
Eisensättigungskapazität (in µg/100 cm ³)	400	300	300	280	-	438	422	232
Sättigungsindex (in µg/100 cm ³)	10	40	21	39	-	54	12	41

909828/0099

2759032

- 24 -

- 14 -

18

Die Daten der obigen Tabelle 2 zeigen, daß das Blutbild der Patienten nach der Behandlung signifikant besser war.

B) Behandlung von Diabetes

Auch diese Versuche wurden an Freiwilligen durchgeführt. Es wurde den Patienten ein durch gemeinsame Fällung erhaltener Metallionenkomplex von Decagalakturonsäure der Formel I mit M^{+z} = Mangan⁺², Kupfer⁺², Magnesium⁺², Zink⁺² und Chrom⁺³ (also M = Mangan, Kupfer, Magnesium, Zink und Chrom und $z = 2,041$ und $n = 10$ in einer 15 mg Magnesium, 2 mg Chrom, 12 mg Mangan, 5 mg Kupfer und 15 mg Zink jeweils je 70 kg Körpergewicht entsprechenden Menge 3 Monate lang täglich verabreicht. Der Blutzuckerspiegel der Patienten im nüchternen Zustand wurde vor und nach der Behandlung gemessen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 3 zusammengestellt.

- 15 -

909828/0099

- 13 -

- 15 -

Tabelle 3

Name	Blutzuckerspiegel in mg/100 cm ³	
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Herr S. M.	240	92
Herr Gy. M.	280	110
Herr L. K.	180	70
Frau I. K.	270	80
Herr Z. A.	220	60
Herr I. Sz.	350	120

- 16 -

909828/0099

- 16 -

20

Die Daten der obigen Tabelle 3 zeigen, daß der Blutzuckerspiegel der Patienten auf die Behandlung hin normal wurde.

c) Behandlung von Magnesiummangel

Auch diese Versuche wurden an Freiwilligen durchgeführt. Es wurde den Patienten ein Magnesium/Kalium-decagalakturonat der Formel I mit M^{+z} = Magnesium⁺² und Kalium⁺¹ (also M = Magnesium und Kalium und z = 1,667) und n = 10 in einer 40 mg Magnesium und 20 mg Kalium jeweils je 70 kg Körpergewicht entsprechenden Menge 3 Wochen lang täglich verabreicht. Der Magnesiumgehalt des Blutserums wurde vor und nach der Behandlung ermittelt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengestellt.

- 17 -

909828/0099

- 21 -

- 28 -

- 17 -

Tabelle 4

Name	Magnesiumgehalt des Bluteserums in mg/100 cm ³	
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Frau Gy. M.	1,3	2,7
Frau Gy. T.	2,2	4,1
Herr Gy. M.	1,6	3,2
Frau L. F.	1,7	4,0
Frau I. L.	0,86	3,9
Herr P. M.	1,99	4,2
Herr M. T.	1,8	3,0
Herr B. Ss.	1,7	2,9
Frau R. F.	2,7	3,7

909828/0099

Die Daten der obigen Tabelle 4 zeigen, daß der Magnesiumgehalt des Blutserums nach der Behandlung beträchtlich höher war.

Es wurde festgestellt, daß die biologischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren, bei welchen nach den obigen Festlegungen mehrere verschiedene essentielle Metallionen in Komplexbindung in ein und demselben Molekül vorliegen ("Polymetallkomplexe" beziehungsweise "Produkte von gemeinsamen Fällungen"), günstiger sind als die der physikalischen Mischungen von Metallionenkomplexen von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren, von welchen jeder nur 1 Art von essentiellen Metallionen aufweist ("Monometallkomplexe"). Diese Polymetallkomplexe beziehungsweise Produkte von gemeinsamen Fällungen können besonders gut beispielsweise bei der Behandlung von Blutarmut beziehungsweise Anämie angewandt werden, da in diesem Falle der für die Behandlung erforderliche vollständige Satz von essentiellen Elementen (Eisen, Kupfer, Kobalt, Mangan, Zink und Molybdän) mit einer einzigen Verbindung beziehungsweise einem einzigen Präparat in den Organismus eingeführt werden kann. Die Produkte von gemeinsamen Fällungen können aber mit großem Vorteil beispielsweise auch bei der Behandlung von Diabetes, zur Vorbeugung gegen Herzinfarkt, Arteriosklerose und Nierensteinleiden beziehungsweise Nephrolithiasis, zur Förderung der Wundheilung und auch als Geriatrica angewandt werden.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln sind diejenigen

909828/0099

erfindungsgemäßen Komplexe der Formel I, bei welchen n eine ganze Zahl von 10 bis 20 ist, bevorzugt. Die essentiellen Metallionenkomplexe von Decagalakturonsäure ($n = 10$) erwiesen sich als für diesen Zweck besonders vorteilhaft.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich vor allem zur peroralen Verabreichung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zusammen mit üblichen pharmazeutischen Konfektionierungsmitteln in Form von Arzneimittelpräparaten vorliegen. Die Konfektionierungsmittel der erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate können beispielsweise Verdünnungsmittel, Träger, das Zerfallen fördernde Hilfsmittel und sonstige Hilfsstoffe sein. Die erfindungsgemäßen Arzneimittelpräparate zur peroralen Verabreichung können beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen beziehungsweise Suspensionen vorliegen und durch herkömmliche Verfahrensweisen hergestellt werden. Die in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln gegebenenfalls vorhandenen anderen biologisch wirksamen Verbindungen können beispielsweise Vitamine sein. Wie bereits erwähnt können die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch mehr als 1 Metallionenkomplex von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren der Formel I enthalten. Auf Grund ihrer günstigen physikalischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren der Formel I auch unmittelbar ohne irgendein Hilfsmittel tablettiert werden.

Weiterhin sind erfindungsgemäß Nahrungsmittel, welche 1 oder mehr der erfindungsgemäßen Verbindungen als Zusatz beziehungsweise Zusätze von essentiellen Elementen enthalten, vorgesehen.

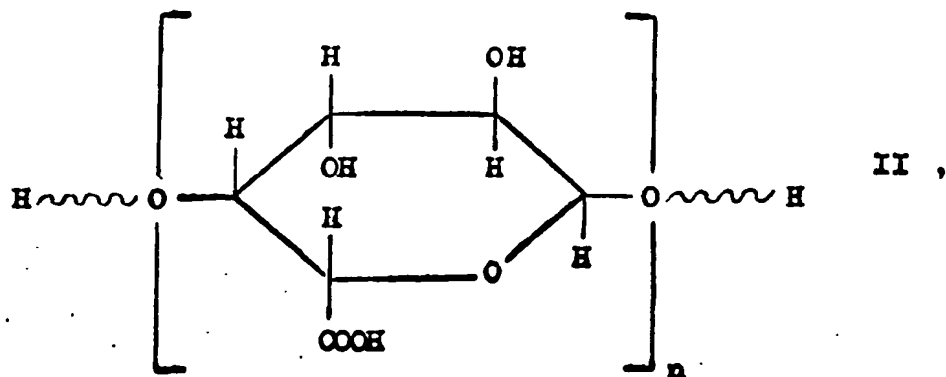
In Nahrungsmitteln zur Erhöhung des essentiellen Metallgehaltes derselben sind die erfindungsgemäßen essentiellen

- 20 -
24

Metallionenkomplexe von Polygalakturonsäuren der Formel I, bei welchen n eine ganze Zahl von 20 bis 145 ist, bevorzugt. Als Beispiele für Nahrungsmittel, in welchen diese Komplexe vorliegen können, seien Schokoladen, Wurstwaren, Milchprodukte, Backwaren, Konditoreiwaren, Säfte, Sirupe und Fruchtprodukte genannt; die Komplexe können in die Nahrungsmittel durch Einarbeiten in sie beziehungsweise in Bestandteile derselben nach bekannten Verfahrensweisen eingeführt werden.

Es sei bemerkt, daß die Bezeichnungen "Arzneimittel" und "Nahrungsmittel" in dieser Beschreibung in ihrem weitesten Sinne gebraucht werden; sie umfassen beispielsweise auch Säuglings- und Kindernahrung sowie diätetische Produkte.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß in an sich bekannter Weise eine Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäure der allgemeinen Formel



- 21 -

909828/0099

worin n wie oben festgelegt ist, in der festen Phase oder in wäßriger und/oder polarer organischer Lösung mit Salzen mit einem Gehalt an M^{+z} -Ionen und/oder mit Komplexen von M^{+z} -Ionen mit einer niedrigeren Stabilitätskonstante als die des herzustellenden Metallionenkomplexes von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren, wie Acetatkomplexen, und, im Falle daß M^{+z} Kaliumionen enthält, wahlweise auch mit Kaliumhydroxyd, wobei M^{+z} wie oben festgelegt ist, oder mit einer oxydierten Form dieser Reaktionsteilnehmer umgesetzt wird und im Falle der Einführung der Metallionen in einer höheren Oxydationsstufe als nach den Festlegungen von M^{+z} der erhaltene Metallionenkomplex von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren reduziert wird.

Im erfindungsgemäßen Verfahren sind die Art und die Konzentrationsverhältnisse der als Ausgangsstoffe verwendeten Metallsalze und/oder Metallkomplexe passend zu wählen. Durch passende Wahl der Verhältnisse der Metallsalz- beziehungsweise Metallkomplexausgangsstoffe können die Verhältnisse der einzelnen Arten von Metallionen in diesen Polymetallkomplexen beziehungsweise Produkten von gemeinsamen Fällungen in einem weiten Bereich variiert werden.

Wie bereits erwähnt wurde, können die erfindungsgemäßen Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren der Formel I auch durch Reaktionen in der festen Phase hergestellt werden. Eine derartige Reaktion tritt ein, wenn eine homogene Mischung der Ausgangssubstanzen, das heißt einer Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäure der Formel II

und von Metallsalzen und/oder -komplexen mit M^{+Z} -Ionen, tablettiert wird. Unter dem beim Tablettieren angewandten hohen Druck geht die Reaktion auch in der festen Phase unter Bildung der gewünschten Metallionenkomplexe vor sich.

Es ist auch zu bemerken, daß auch Metallsalze und/oder Metallkomplexe, welche die essentiellen Metalle in höheren Oxydationsstufen als die oben angegebenen enthalten, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Metallionenkomplexe von Oligo- beziehungsweise Polygalakturonsäuren der Formel I verwendet werden können. In solchen Fällen werden die erhaltenen höher oxydierten Zwischenprodukte wie bereits erwähnt durch an sich bekannte Verfahren zur Erzielung der herzustellenden Endprodukte reduziert.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden nicht als Beschränkung aufzufassenden Beispiele näher erläutert. Am Ende des Beispiels 1 ist auch eine Verfahrensweise zur Herstellung von als Ausgangssubstanzen verwendeten Oligo- und Polygalakturonsäuren gebracht. Dabei handelt es sich um eine chemische Hydrolyse, es kann jedoch auch eine enzymatische Hydrolyse durchgeführt werden.

Die Stellungen der in den Ultrarotabsorptionsspektren der nach den Beispielen 1 bis 12 hergestellten Metall-decagalakturonate erscheinenden charakteristischen Carboxylatbanden sind in der folgenden Tabelle 5 zusammengestellt.

- 23 -
Tabelle 2

Metallion	Stellung der Carboxylatbande in cm ⁻¹	
	asymmetrisch	symmetrisch
Chrom ⁺³	1 630	1 413
Vanadyl ⁺²	1 635	1 405
Molybdänyl ⁺¹	1 634	1 404
Magnesium ⁺²	1 632	1 431
Kobalt ⁺²	1 626	1 419
Zink ⁺²	1 625	1 419
Eisen ⁺²	1 623	1 416
Nickel ⁺²	1 622	1 416
Mangan ⁺²	1 619	1 419
Calcium ⁺²	1 613	1 424
Kupfer ⁺²	1 599	1 415
Kalium ⁺¹	1 611	1 414

909828/0099

- 28 -
Beispiel 1

Herstellung von Kupfer(II)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung

Es wurde 1 l einer 0,1 m Lösung von Kupfer(II)-sulfat in destilliertem Wasser zu 10 l einer 0,25%-igen Lösung von Decagalakturonsäure in destilliertem Wasser (pH-Wert = 3,5) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein grünes Gel aus. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht stehengelassen, worauf die freigesetzte Schwefelsäure mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert wurde. Diese Mischung wurde noch 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen, worauf die überstehende Flüssigkeit abdekantiert und der gelähnliche Rückstand abzentrifugiert wurde. Die erhaltene Substanz wurde in etwa 2 l destilliertem Wasser suspendiert und erneut zentrifugiert. Dieser Wascharbeitsgang wurde zur Entfernung der Spuren von Kupfer(II)-sulfat 3- beziehungsweise 4-mal wiederholt. So wurden 391 g eines Geles mit einem Gehalt an 4,7 Gew.-% Trockensubstanz erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 22,3 g Kupfer(II)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Analyse: Cu = 14,4%, C = 32,9%, H = 3,0%, O = 49,7%, K = 1,0%.

Die als Ausgangsstoff verwendete Decagalakturonsäure ist wie folgt hergestellt worden:

a) Herstellung von Polygalakturonsäure aus Pektin

Es wurden 50 g Pektinpulver (aus Äpfeln, Zitronen,

909828/0099

Zuckerrüben beziehungsweise Sonnenblumen) in einer Reibschale beziehungsweise einem Mörser mit 1 000 cm³ Wasser homogenisiert. Die Suspension wurde über Nacht stehengelassen, worauf 4 000 cm³ destilliertes Wasser zugesetzt wurden. Das erhaltene homogene Sol wurde mit einer 0,1 n Alkalihydroxydlösung alkalisch (auf einen pH-Wert von 10) gemacht, worauf zur Mischung 5 g Natriumchlorid beziehungsweise Aluminiumchlorid zum Katalysieren der Zersetzung zugegeben wurden. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur (23°C) stehengelassen; während dieses Zeitraumes wurde das verbrauchte Alkali fortlaufend ergänzt. Nach 2 Stunden langen Stehen wurde die Mischung mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 0,5 angesäuert und die erhaltene partiell veresterte Polygalakturonsäure mit Alkohol gefällt. Das erhaltene Produkt wurde mit destilliertem Wasser homogenisiert, der pH-Wert der Mischung wurde mit einer wässrigen 0,1 n Natriumhydroxydlösung auf 4,5 ± 0,5 eingestellt und die Mischung wurde über Nacht stehengelassen. Die obigen Hydrolyse- und Fällungsstufen wurden 2-mal wiederholt. Die als Produkt erhaltene Polygalakturonsäure mit hohem Molekulargewicht wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und bei 60°C getrocknet. So wurden 21 bis 25 g Polygalakturonsäure erhalten. Der Polymerisationsgrad des erhaltenen Produktes betrug 20 bis 145 je nach der Art des Ausgangspektines.

Analyse:

C = 40,4%, H = 5,3%, O = 54%, - OCH₃ = 0,1%,
- COOH = 4,8 Milliäquivalente/g, Asche = 0,47%.

b) Herstellung von Decagalakturonsäure aus
Polygalakturonsäure

Es wurden 25 g der wie vorstehend beschrieben hergestellten Polygalakturonsäure mit 800 bis 900 cm³ einer wäßrigen 0,1 n Natriumhydroxydlösung vermischt und die Mischung mit einem pH-Wert von 4,5 wurde zur Erreichung des vollständigen LöSENS über Nacht stehengelassen. Das erhaltene homogene Sol wurde mit etwa 150 cm³ einer wäßrigen 0,1 n Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 3 angesäuert und die Mischung wurde 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, das Produkt wurde mit Alkohol gefällt und die gefällte gereinigte Substanz wurde bei 60°C getrocknet. So wurden 18 bis 20 g eines hauptsächlich aus Decagalakturonsäure bestehenden Produktes, welches höchstens 1% höhere beziehungsweise niedrigere Polymere enthielt, erhalten. Das Produkt zersetzte sich bei etwa 150°C; es löste sich leicht in wäßrigen Säuren (pH-Wert = 0 bis 3).

Charakteristische Banden des Ultrarot-Absorptionsspektrums waren wie folgt:

- 3 440 cm⁻¹ (- OH in H-Brückenbindung),
- 2 936 cm⁻¹ (aliphatisches C - H),
- 2 600 cm⁻¹ (dimeres - COOH),
- 1 745 cm⁻¹ (aliphatisches - COOH),
- 1 400 cm⁻¹ (C - H - Deformation),
- 1 330 cm⁻¹ (C - O - H - Deformation),
- 1 216 cm⁻¹ (COH -, OCH - und CCH - Deformation);
- 1 140 cm⁻¹ (CO, C - C, C - H),
- 1 096 cm⁻¹, 1 070 cm⁻¹ und 1 050 cm⁻¹ (COH - Deformation),
- 1 020 cm⁻¹, 950 cm⁻¹, 880 cm⁻¹ und 830 cm⁻¹
(Pyranring, Skelettschwingung) und
- 630 cm⁻¹ (- OH - Deformation).

31
- 27 -**Analyse:**Für $C_{60}H_{82}O_{61}$

berechnet: C = 40,5%, H = 4,6%, O = 54,9%;

gefunden: C = 40,1%, H = 4,1%, O = 55,8%.

Beispiel 2**Herstellung von Kobalt(II)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung**

Es wurden 2 l einer wäßrigen 0,1 m Kobalt(II)-sulfatlösung zu 8 l einer 0,3%-igen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure in destilliertem Wasser (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein rosafarbenes Gel aus. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht stehengelassen und die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert. Nach 3 Tage langem Stehen wurde das Gel durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Kobalt(II)-sulfat mit Wasser gewaschen. So wurden 1 700 g eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 1,5 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 25,5 g Kobalt(II)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Co = 14,1%, C = 32,3%, H = 3,9%, O = 49,7%, K = 0,3%.

909828/0099

30
- 28 -Beispiel 3**Herstellung von Eisen(II)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung**

Es wurden 2 l einer wäßrigen 0,1 m Eisen(II)-sulfatlösung zu 8 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Zur Verminderung der gegebenenfalls vorliegenden Eisen⁺³-Ionen sind der Eisen(II)-sulfatlösung vor deren Einführen in die Mischung 2 g L-Ascorbinsäure oder eine geringe Menge Eisenpulver zugesetzt worden. Es schied sich ein grünlichweißes Gel aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die erhaltene Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Eisen(II)-sulfat mit einer verdünnten wäßrigen L-Ascorbinsäurelösung gewaschen. So wurden 579 g eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 3,9 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 22,6 g Eisen(II)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Fe = 13,2%, C = 35,3%, H = 4,3%, O = 47,2%, K = 0,6%.

Beispiel 4**Herstellung von Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)-
-decagalakturonat durch gemeinsame Fällung**

Es wurde eine homogene Mischung aus 1 l einer wäßrigen

- 29 -

909828/0099

33
- 29 -

0,1 m Eisen(II)-sulfatlösung, 100 cm³ einer wässrigen 0,1 m Kupfer(II)-sulfatlösung und 30 cm³ einer wässrigen 0,1 m Kobalt(II)-sulfatlösung zu 10 l einer 0,3%-igen wässrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Zur Verminderung der gegebenenfalls vorliegenden Eisen⁺³-Ionen ist der Lösung der genannten Sulfate vor deren Einführen in die Mischung L-Ascorbinsäure zugesetzt worden. Nach 1 Minute wurde zur obigen Mischung eine Mischung aus 1 l einer wässrigen 0,1 m Eisen(II)-sulfatlösung (ist vorher mit L-Ascorbinsäure reduziert worden) und 100 cm³ einer wässrigen 0,1 m Kupfer(II)-sulfatlösung zugegeben. Es schied sich ein dunkler gräulichgrüner Niederschlag aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wässrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, mit Wasser bis zur Erreichung des Freiseins von Salzen gewaschen und bei 60°C getrocknet. So wurden 30 g des gewünschten Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)-decagalakturonates als Produkt der gemeinsamen Fällung erhalten.

Analyse:

Fe = 4,6%, Cu = 4,35%, Co = 0,06%, C = 39,0%, H = 5,95%,
O = 46,5%.

Die Zusammensetzung des Produktes konnte durch Ändern der Verhältnisse der Fällmittel abgewandelt werden.

Beispiel 5

Herstellung von Zink(II)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung

Es wurden 2 l einer wässrigen 0,1 m Zink(II)-sulfatlösung

909828/0099

- 30 -

34
- 30 -

zu 8 l einer wäßrigen 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein weißes flaumiges beziehungsweise flockiges Gel aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Gel durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Zink(II)-sulfat mit Wasser gewaschen. So wurden 700 g eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 2,6 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 18,2 g Zink(II)/Kalium(I)-decalakturonat erhalten wurden.

Beispiel 6

Herstellung von Mangan(II)/Kalium(I)-decalakturonat
durch gemeinsame Fällung.

Es wurden 2 l einer wäßrigen 0,1 m Mangan(II)-acetatlösung zu 7 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein braunes Gel aus. Die freigesetzte Essigsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Mangan(II)-acetat mit Wasser gewaschen. So wurden 1 105 g

- 31 -

909828/0099

35
- 34 -

eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 2,2 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 24,3 g Mangan(II)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Mn = 12,7%, C = 34,1%, H = 4,7%, O = 48,5%, K = 0,9%.

Beispiel 7

**Herstellung von Magnesium(II)/Kalium(I)-
-decagalakturonat durch gemeinsame Fällung**

Es wurden 400 cm³ einer wäßrigen m Magnesiumsulfatlösung zu 7 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein weißes Gel aus. Die Mischung wurde 1 Tag lang bei Raumtemperatur stehengelassen, worauf sie mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung alkalisch gemacht und noch 3 Tage auf Raumtemperatur gehalten wurde. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und 3-mal mit 10%-igem wäßrigem Äthanol gewaschen. So wurden 870 g eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 2,5 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 21,7 g Magnesium(II)/Kalium(I)-decagalakturonat als Produkt der gemeinsamen Fällung erhalten wurden.

Analyse:

Mg = 3,5%, K = 2,8%, C = 34,9%, H = 4,7%, O = 49,9%..

- 32 -

909828/0099

ORIGINAL INSPECTED

36
- 32 -Beispiel 8

Herstellung von Nickel(II)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung

Es wurde 1 l einer wäßrigen 0,2 m Nickel(II)-chloridlösung zu 6 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter langsamem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein helles grünlichbraunes Gel aus. Die Mischung wurde 1 Tag lang bei Raumtemperatur stehengelassen und die freigesetzte Salzsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert. Die Mischung wurde 1 Woche lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das ausgeschiedene Gel wurde durch Zentrifugieren entfernt und zur Entfernung der Spuren von Nickel(II)-chlorid gewaschen. So wurden 700 g eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 2,6 Gew.-% erhalten. Das Gel wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 17,5 g Nickel(II)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Ni = 14,0%, C = 35,0%, H = 3,1%, O = 47%, K = 0,4%.

Beispiel 9

Herstellung von Chrom(III)/Kalium(I)-decagalakturonat
durch gemeinsame Fällung

Es wurde 1 l einer wäßrigen 0,06 m Chrom(III)-sulfatlösung zu 7 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Es schied sich ein violetteres Gel aus. Die Mischung

909828/0099

- 33 -

ORIGINAL INSPECTED

wurde über Nacht stehengelassen, worauf die freigesetzte Schwefelsäure mit einer Natriumhydroxydlösung neutralisiert wurde. So wurden 1 860 g eines Geles mit einem Trockensubstanzgehalt von 1 Gew.-% erhalten. Beim Erhitzen auf 80°C verlor das Gel Wasser und ging in eine grünliche Substanz über.

Das durch die obige Verfahrensweise erhaltene Gel war ein Außensphärenaquokomplex.

Der Innensphärenkomplex konnte wie folgt erhalten werden:

Es wurde 1 l einer wäßrigen 0,033 m Kaliumbichromatlösung mit verdünnter Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 3 angesäuert und zu 10 l einer 0,25%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 5 Minuten lang kräftig gerührt beziehungsweise geschüttelt und danach auf 60°C erhitzt, worauf zur Mischung unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln 100 cm³ einer auf 60°C vorerhitzten wäßrigen m Hydrazinsulfatlösung zugegeben wurden. Die Mischung wurde zunächst orange, dann gelblichbraun, später bräunlichgrün und schließlich schied sich ein grünes Gel unter Stickstoffentwicklung aus. Die Mischung wurde über Nacht stehengelassen, worauf die

freigesetzte Schwefelsäure mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert wurde. Die erhaltene Mischung wurde 3 Tage lang stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Hydrazinsulfat 4-mal mit Wasser gewaschen. Das Gel wurde bei 105°C getrocknet, wodurch 23 g Chrom(III)/Kalium(I)-decagalakturonat erhalten wurden.

Beispiel 10

Herstellung von Molybdänyl/Kalium(I)- -decagalakturonat durch gemeinsame Fällung

Es wurden 7 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) zum Sieden erhitzt und zur heißen Lösung 200 cm³ einer heißen wäßrigen m Kaliummolybdatlösung (pH-Wert = 7) zugegeben. Die erhaltene heiße homogene Mischung (pH-Wert = 5) wurde kräftig gerührt beziehungsweise geschüttelt und es wurde ein großer Überschuß (200 cm³) einer wäßrigen m Hydrazindichloridlösung zugesetzt. Es bildete sich eine dunkelblaue Lösung, aus welcher sich ein dunkelblauer Niederschlag ausschied. Der Niederschlag wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, 1-mal mit Wasser gewaschen und bei 60°C getrocknet. So wurden 30 g Molybdänyl-decagalakturonat erhalten.

Auf Grund von Elektronenspinresonanzuntersuchungen (ESR-Untersuchungen) enthielt das Produkt Molybdän im 5-wertigen Zustand als Molybdänyl(I)-ionen.

909828/0099

Analyse:

Mo = 32,2%, C = 22,5%, H = 2,96%, O = 42,2%, K = 0,6%.

Vanadyl/Kalium(I)-decagalakturonat konnte durch eine analoge Umsetzung hergestellt werden. Die Ultrarotspektrenangaben auch dieser letzteren Verbindung sind in der weiter oben gebrachten Tabelle 5 zusammengestellt.

Beispiel 11

Herstellung von Chrom(III)/Mangan(II)/Zink(II)/Kupfer(II)/Magnesium(II)/Kalium(I)-decagalakturonat durch gemeinsame Fällung

Es wurde eine homogene Mischung aus 1 l einer wäßrigen 0,1 n Mangan(II)-sulfatlösung, 300 cm³ einer wäßrigen 0,1 n Zink(II)-sulfatlösung, 60 cm³ einer wäßrigen 0,1 n Kupfer(II)-sulfatlösung, 10 cm³ einer wäßrigen 0,06 n Chrom(III)-sulfatlösung, 100 cm³ einer wäßrigen n Magnesiumsulfatlösung und 10 cm³ einer wäßrigen n Kaliumchloridlösung zu 10 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure (pH-Wert = 3) unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben. Nach 1 Minute langem Rühren beziehungsweise Schütteln wurde der pH-Wert der Mischung mit einer wäßrigen 0,1 n Kaliumhydroxydlösung auf 4,5 eingestellt. Die einen grünlichbraunen Niederschlag enthaltende Mischung wurde 3 Tage stehengelassen, worauf das Gel durch

909828/0099

ORIGINAL INSPECTED

Zentrifugieren abgetrennt, gewaschen und bei 60⁰C getrocknet wurde. So wurden 25 g Chrom(III)/Mangan(II)/Zink(II)/Kupfer(II)/Magnesium(II)/Kalium(I)-decagalakturonat als Produkt der gemeinsamen Fällung erhalten.

Analyse:

Mg = 3%, K = 1%, Cr = 0,09%, Mn = 2,6%, Zn = 2,2%, Cu = 0,7%.

Beispiel 12

Herstellung von Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)/Zink(II)/Mangan(II)/Magnesium(II)/Chrom(III)/Kalium(I)-decagalakturonat durch gemeinsame Fällung

Es wurde eine homogene Mischung aus 500 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Eisen(II)-sulfatlösung, 50 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Kupfer(II)-sulfatlösung, 15 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Kobalt(II)-sulfatlösung, 500 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Mangan(II)-sulfatlösung, 150 cm³ einer wäßrigen 0,1 m Zink(II)-sulfatlösung, 5 cm³ einer wäßrigen 0,06 m Chrom(III)-sulfatlösung, 50 cm³ einer wäßrigen m Magnesiumsulfatlösung und 10 cm³ einer wäßrigen m Kaliumchloridlösung zu 10 l einer 0,3%-igen wäßrigen Lösung von wie am Ende des Beispiels 1 beschrieben erhaltener Decagalakturonsäure unter Rühren beziehungsweise Schütteln zugegeben und der pH-Wert der Mischung wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung auf 4,5 eingestellt. Der ausgeschiedene schwarze Niederschlag wurde durch Zentrifugieren entfernt, gewaschen und bei 60⁰C getrocknet. So wurden 26 g Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)/Zink(II)/Mangan(II)/Magnesium(II)/Chrom(III)/Kalium(I)-decagalakturonat als Produkt der gemeinsamen Fällung erhalten.

- 4 -
- 37 -**Analyse:**

Mg = 1%, K = 0,1%, Cr = 0,05%, Mn = 1%, Zn = 1,3%,
Cu = 0,8%, Fe = 2%, Co = 0,03%.

Beispiel 13**Herstellung von Eisen(II)/Kalium(I)-polygalakturonat**

Es wurden 250 g wie im Beispiel 1 bei der Herstellung von dessen Ausgangsstoff unter Punkt a) beschrieben erhaltene Polygalakturonsäure (mit $n = 140$) in 20 cm³ destilliertem Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension wurde mit etwa 600 bis 700 cm³ einer wäßrigen 2 n Kaliumhydroxydlösung auf 5,5 eingestellt. Die Mischung wurde zur Erreichung des Lösens über Nacht stehengelassen. Das erhaltene homogene Sol wurde unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln mit 10 l einer wäßrigen 0,1 m Eisen(II)-sulfatlösung vermischt. Es schied sich ein grünlichweißes Gel aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die erhaltene Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Eisen(II)-sulfat 3-mal mit destilliertem Wasser gewaschen. Es wurde bei 60°O getrocknet. So wurden 275 g Eisen(II)/Kalium(I)-polygalakturonat erhalten.

Analyse:

Fe = 7,7%, C = 31,0%, H = 3,9%, K = 6,9%, O = 50,4%.

- 38 -

909828/0099

42
- 38 -Beispiel 14**Herstellung von Kupfer(II)/Kalium(I)-polygalakturonat**

Es wurden 250 g wie im Beispiel 1 bei der Herstellung von dessen Ausgangsstoff unter Punkt a) beschrieben erhaltene Polygalakturonsäure (mit $n = 140$) in 20 l destilliertem Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension wurde mit etwa 500 cm³ einer wäßrigen 2 n Kaliumhydroxydlösung auf 5 eingestellt. Die Mischung wurde zur Erreichung des Lösens über Nacht stehengelassen. Zum erhaltenen homogenen Sol wurden 10 l einer wäßrigen 0,1 m Kupfer(II)-sulfatlösung zugegeben, worauf sich ein grünes Gel ausschied. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Kupfer(II)-sulfat 3-mal mit destilliertem Wasser gewaschen. Es wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 286 g Kupfer(II)/Kalium(I)-polygalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Cu = 11,4%, K = 3,9%, O = 32,9%, H = 5,0%, O = 47%.

Beispiel 15**Herstellung von Kobalt(II)/Kalium(I)-polygalakturonat**

Es wurden 250 g wie im Beispiel 1 bei der Herstellung von dessen Ausgangsstoff unter Punkt a) beschrieben erhaltene Polygalakturonsäure (mit $n = 140$) in 20 l destilliertem Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension wurde mit 800 cm³ einer wäßrigen 2 n Kaliumhydroxydlösung auf 6,5 eingestellt. Die Mischung wurde zur Erreichung des Lösens

- 39 -

909828/0099

43
- 39 -

über Nacht stehengelassen. Zum erhaltenen homogenen Sol wurden unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln 10 l einer wäßrigen 0,1 m Kobalt(II)-sulfatlösung zugegeben. Es schied sich ein rosafarbenes Gel aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die erhaltene Mischung wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zur Entfernung der Spuren von Kobalt(II)-sulfat 3-mal mit destilliertem Wasser gewaschen. Es wurde bei 60°C getrocknet, wodurch 280 g Kobalt(II)/Kalium(I)-polygalakturonat erhalten wurden.

Analyse:

Co = 9,0%, K = 5,5%, O = 31,6%, H = 5,6%, S = 48%.

Beispiel 16**Herstellung von Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)/Kalium(I)-polygalakturonat durch gemeinsame Fällung**

Es wurden 250 g wie im Beispiel 1 bei der Herstellung von dessen Ausgangsstoff unter Punkt a) beschrieben erhaltene Polygalakturonsäure (mit $n = 140$) in 20 l destilliertem Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension wurde mit etwa 500 cm³ einer wäßrigen 2 n Kaliumhydroxydlösung auf 4,5 eingestellt. Die Mischung wurde zur Erreichung des Lösens über Nacht stehengelassen. Zum erhaltenen homogenen Sol wurden unter kräftigem Rühren beziehungsweise Schütteln 10 l einer wäßrigen Lösung von Metallsalzen, die hinsichtlich Eisen(II)-sulfat 0,1 molar, hinsichtlich Kupfer(II)-sulfat 0,01 molar und hinsichtlich Kobalt(II)-sulfat 0,001 molar war, zugegeben. Es schied sich ein dunkles grünlichgraues Gel aus. Die freigesetzte Schwefelsäure wurde mit einer wäßrigen Kaliumhydroxydlösung neutralisiert und die erhaltene Mischung wurde

- 40 -

909828/0099

3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gel wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, 3-mal mit destilliertem Wasser gewaschen und bei 60°C getrocknet. So wurden 247 g Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)/Kalium(I)-polygalakturonat als Produkt der gemeinsamen Fällung erhalten.

Analyse:

Fe = 5,2%, Cu = 4,1%, Co = 0,05%, C = 39,1%, H = 5,9%,
O = 45%.

Beispiel 17

Herstellung von Tabletten

Es wurde eine Mischung aus 400 mg wie im Beispiel 7 beschrieben hergestelltem Magnesium(II)/Kalium(I)-decalakturonat und 100 mg wie im Beispiel 4 beschrieben hergestelltem Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)-decalakturonat zu einem feinen Pulver vermahlen und das erhaltene Pulver wurde zu Tabletten mit Gewichten von je 0,5 g gepreßt. Zur Behandlung der Blutarmut beziehungsweise Anämie wurden den Patienten täglich 1 bis 3 Tabletten verabreicht.

Beispiel 18

Herstellung von Tabletten

Es wurden 1 000 mg feingemahlene Decagalakturonsäure, 695 mg feingemahlendes Eisen(II)-sulfatheptahydrat, 62,42 mg feingemahlendes Kupfer(II)-sulfatpentahydrat und 7,025 mg feingemahlendes Kobalt(II)-sulfatheptahydrat miteinander innig vermischt. Zur Mischung wurden 235,5 mg Pektin als

Bindemittel zugegeben. Die Mischung wurde erneut homogenisiert und dann unter sehr hohem Druck (10 t/cm^2) zu Tabletten mit Gewichten von je 0,5 g gepreßt. Auf die Wirkung des hohen Druckes hin setzte eine Reaktion in fester Phase ein und es bildete sich der gewünschte betreffende Metallkomplex von Decagalakturonsäure, nämlich Eisen(II)/Kupfer(II)/Kobalt(II)-decagalakturonat.

Patentansprüche

909828/0099

2759032

Nummer:

27 59 032

Int. Cl. 2:

C 08 B 37/00

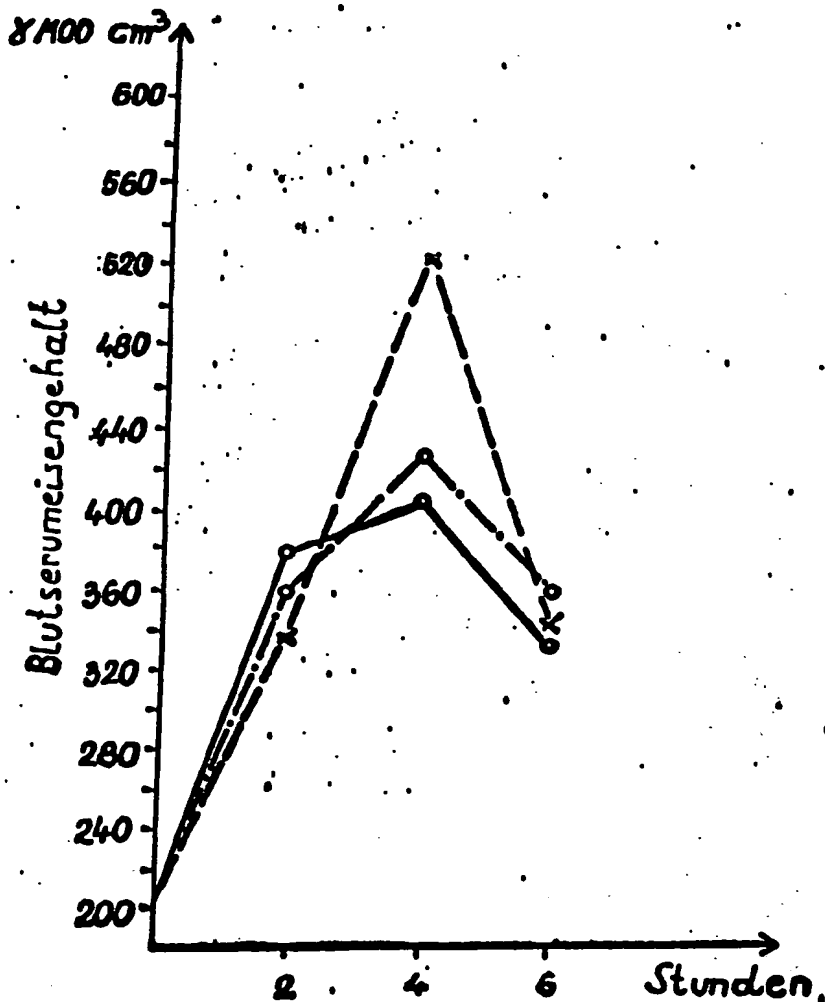
Anmeldetag:

30. Dezember 1977

Offenlegungstag:

12. Juli 1979

Blutserumeisengehalt bei mit einem Eisenmangel behafteten Tieren



— Anorganische Sulfatmischung

- - - Metallhumate

- · - · - Erfindungsgemäßer
Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer
Polygalakturonsäure der Formel I

909828/0099

Fig. 1

STEPHAN G. BESZÉDES DACHAU bei MÜNCHEN

PATENTANWALT

AM HEIDENWEG 2

TELEPHON: DACHAU 4971

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEMIA KÖZPONTI KÉMIAI

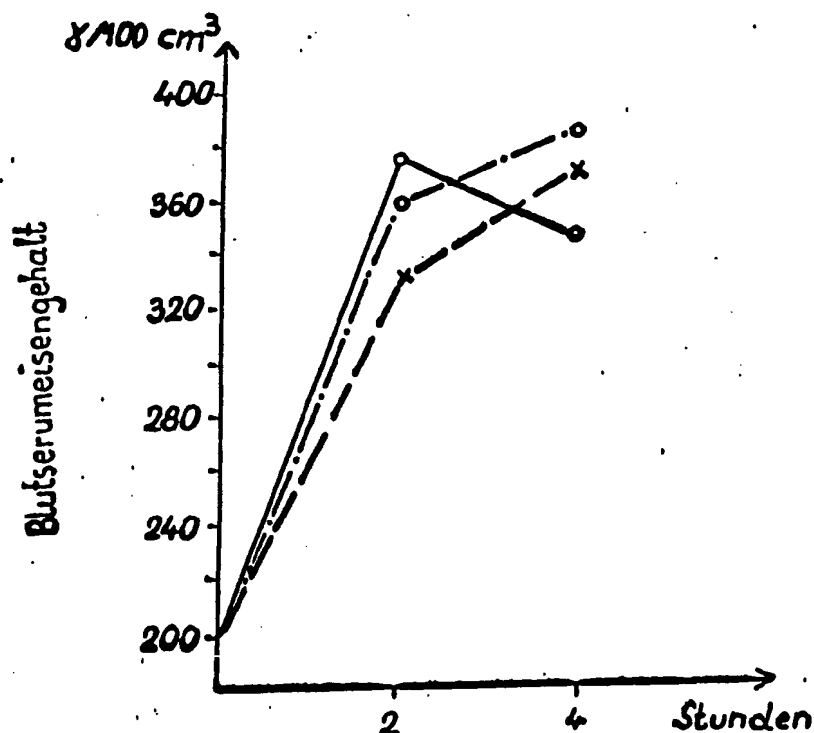
KUTATÓ INTÉZET

Patentanmeldung

ORIGINAL INSPECTED

- 46 -

Blutserumeisengehalt bei normalen Tieren



— Anorganische Sulfatmischung
 - - - Metallhumate
 - · - · - Erfindungsgemäßer
 Eisen/Kupfer/Kobalt-Komplex einer
 Polygalakturonsäure der Formel I

Fig. 2

STEPHAN & BESZÉDES
PATENTANWALT

800 DACHAU bei MÜNCHEN
AM HEIDEWEG 2
TELEPHON: DACHAU 4871

909828/0099

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEMIA

P 1 077
KÖZPONTI KÉMIAI
KUTATÓ INTÉZET
Patentanmeldung

ORIGINAL INSPECTED

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)